

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 483 mg/g granulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename granulių grame yra 483 mg natrio fenilbutirato.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas:

1 grame natrio fenilbutirato yra 124 mg (5,4 mmol) natrio ir 768 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės.

Baltos arba beveik baltos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

PHEBURANE yra skiriamas kaip papildoma terapija nuolatiniam šlapalo ciklo sutrikimų, įskaitant karbamilfosfato sintetazės, ornitino transkarbamilazės arba argininsukcinato sintetazės sutrikimus, gydymui.

Jis skiriamas visiems pacientams, kuriems liga pasireiškia naujagimystės laikotarpiu (visiškas fermentų trūkumas, pasireiškiantis per pirmąsias 28 gyvenimo dienas). Jis taip pat skiriamas pacientams, kuriems liga *pasireiškia vėliau* (dalinis fermentų trūkumas, pasireiškiantis po pirmojo gyvenimo mėnesio), kurių anamnezėje yra užfiksuota hiperamoneminė encefalopatija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skiriant PHEBURANE, gydymą turi stebėti gydytojas, turintis šlapalo ciklo sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Paros dozė turi būti pritaikyta kiekvienam individualiai, atsižvelgiant į paciento baltymų toleravimą ir paros baltymų kiekį, reikalingą augimo bei vystymosi skatinimui.

Remiantis klinicine patirtimi, įprasta natrio fenilbutirato paros dozė yra:

- 450 – 600 mg/kg per parą naujagimiams, kūdikiams ir vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg,
- 9,9 - 13,0 g/m² per parą vaikams, sveriantiems daugiau nei 20 kg, paaugliams ir suaugusiems žmonėms.

20 g per parą viršijančių natrio fenilbutirato dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Gydymo kontrolė

Amoniako, arginino, nepakeičiamųjų aminorūgščių (ypač šakotosios grandinės aminorūgščių), karnitino ir serumo baltymų kiekiai plazmoje turi būti išlaikyti normos ribose. Glutamino kiekis plazmoje turi būti mažesnis nei 1000 μmol/l.

Mitybos kontrolė

PHEBURANE turi būti derinamas su baltymų, esančių maiste, apribojimu ir kai kuriais atvejais vartojamas kartu su nepakeičiamųjų aminorūgščių ir karnitino papildais. Pacientams, kuriems *naujagimystės laikotarpiu* buvo diagnozuotas karbamilfosfato sintetazės arba ornitino transkarbamilazės nepakankamumas, reikalingas citrulino arba arginino papildas, dozuojamas po 0,17 g/kg per parą arba 3,8 g/m² per parą.

Arginino papildas, dozuojamas po 0,4-0,7 g/kg per parą arba 8,8 - 15,4 g/m² per parą, reikalingas pacientams, kuriems diagnozuotas argininsukcinato sintetazės nepakankamumas.

Jei papildomai reikia skirti kaloringą maisto papildą, rekomenduojama rinktis baltymų neturintį produktą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Kadangi natrio fenilbutirato metabolizme ir šalinime dalyvauja kepenys ir inkstai, pacientams, kuriems nustatytas kepenų ar inkstų nepakankamumas, PHEBURANE turi būti vartojamas atsargiai.

Vartojimo metodas

PHEBURANE vartojamas per burną. Kadangi PHEBURANE lėtai tirpsta, jo negalima vartoti per gastrostomą ar nazogastrinį zondą.

Visa paros dozė padalinama į lygias dalis ir vartojama kiekvieno valgymo ar maitinimo metu (pavyzdžiui, 4–6 kartus per parą mažiems vaikams). Granules galima tiesiog nuryti užsigeriant koku nors gėrimu (vandeniu, vaisių sultimis, kūdikių pieno mišiniu be baltymų) arba užbarstyti ant šaukšto tiršto maisto (bulvių košės ar obuolių tyrelės); šiuo atveju svarbu vaistą suvartoti nedelsiant, kol maistas dar užgožia vaisto skonį.

PHEBURANE dozė išreikšta natrio fenilbutirato kiekiu gramais. Prie vaisto pridedamas graduotas, 250 mg padalomis sužymėtas matavimo šaukštas, kuriuo galima pamatuoti iki 3 g natrio fenilbutirato.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas.
- Žindymas.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai svarbių elektrolitų kiekis:

- PHEBURANE granulėse yra 124 mg (5,4 mmol) natrio gramui natrio fenilbutirato, atitinkančio 2,5 g (108 mmol) natrio 20 g natrio fenilbutirato, tai yra maksimali paros dozė. Todėl PHEBURANE privalu atsargiai skirti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas ar sunkus inkstų nepakankamumas, ir klinikinių būklių, kurių metu būna natrio susilaikymas su edema.
- Gydomo metu reikia nuolat stebėti kalio kiekį serume, nes fenilacetilglutamino šalinimas per inkstus gali sukelti kalio išskyrimą su šlapimu.

Bendrosios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti

- Net ir taikant gydymą kai kuriems pacientams gali pasireikšti ūminė hiperamoneminė encefalopatija.
- PHEBURANE nerekomenduojama ūminei hiperamonemijai gydyti, nes ji priskiriama prie tų atvejų, kai pacientui būtina skubi medicininė pagalba.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

- Šio vaistinio preparato 1 g granulių yra 124 mg (5,4 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 6,2 % didžiausios suaugusiesiems rekomenduojamos natrio paros normos.
Didžiausioje šio vaistinio preparato 20 g granulių paros dozėje yra 2,5 g natrio. Tai atitinka 125 % didžiausios suaugusiesiems rekomenduojamos natrio paros normos. Laikoma, kad PHEBURANE sudėtyje yra daug natrio. Į tai būtina atsižvelgti skiriant vaistinių preparatų pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.
- Šio vaistinio preparato 1 g granulių yra 768 mg sacharozės. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbicija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tuo pačiu metu vartojamas probenecidas gali paveikti konjuguoto natrio fenilbutirato pašalinimą per inkstus. Buvo publikuota pranešimų apie hiperamonemiją, kurią sukėlė haloperidolis ir valproatas. Kortikosteroidai gali sukelti organizmo baltymų irimą, dėl ko gali padidėti amoniako kiekis plazmoje. Tuo atveju, kai šie vaistiniai preparatai turi būti vartojami kartu, rekomenduojama dažnesnė amoniako kiekio plazmoje kontrolė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pheburane yra kontraindikuotinas nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterų privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Turimi gyvūnų farmakodinaminiai ir toksikologiniai duomenys rodo, kad natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Nėra žinoma, ar natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į moters pieną. Negali būti atmestas pavojus naujagimiams ir kūdikiams. Pheburane yra kontraindikuotinas žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PHEBURANE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Natrio fenilbutirato klinikinių tyrimų metu 56 % pacientų atsirado mažiausiai po vieną nepageidaujamą reiškinį, iš šių nepageidaujamų reiškinų 78 %, manoma, buvo nesusiję su natrio fenilbutiratu.

Nepageidaujami poveikiai dažniausiai buvo susiję su lytine bei virškinimo trakto sistemomis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemas klases ir dažnumą. Dažnumas apibrėžiamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal jų sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnos	mažakraujystė, trombocitopenija, leukopenija, leukocitozė, trombocitozė
	Nedažnos	aplazinė anemija, ekchimozė
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnos	metabolinė acidozė, alkalozė, sumažėjęs apetitas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnos	depresija dirglumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnos	sinkopė, galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnos	edema
	Nedažnos	aritmija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnos	pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dizgeuzija
	Nedažnos	kasos uždegimas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnos	išbėrimas, neįprastas odos kvapas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnos	inkstų tubulinė acidozė
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Labai dažnos	amenorėja, nereguliarios menstruacijos
<i>Tyrimai</i>	Dažnos	sumažėjęs kalio, albumino, bendras baltymų ir fosfatų kiekis kraujyje; padidėjęs šarminės fosfatazės, transaminazių, bilirubino, šlapimo rūgšties, chlorido, fosfatų ir natrio kiekis kraujyje; padidėjęs svoris

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Užregistruotas galimas toksinės reakcijos į natrio fenilbutiratą (450 mg/kg per parą) atvejis – 18 metų anoreksija sergančiai pacientei pasireiškė metabolinė encefalopatija, susijusi su laktatacidoze, didele hipokalemija, pancitopenija, periferine neuropatija ir pankreatitu. Sumažinus dozę jos būklė pagerėjo, tačiau pankreatito simptomai kartojo, todėl galiausiai gydymas turėjo būti nutrauktas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Užfiksuotas vienas perdozavimo atvejis, kai 5 mėnesių kūdikiui atsitiktinai buvo duota 10 g (1370 mg/kg) vaisto. Pacientui pasireiškė viduriavimas, irzlumas ir metabolinė acidozė su hipokalemija. Pacientas pasveiko per 48 valandas, taikant simptominį gydymą.

Šie simptomai būdingi fenilacetato kaupimuisi: švirkščiant į veną iki 400 mg/kg per parą fenilacetato, pasireiškė nuo dozės priklausantis jo neurotoksiškumas. Dažniausia neurotoksiškumo išraiška buvo mieguistumas, nuovargis ir lengvas galvos svaigimas. Rečiau pasireiškia – suglumimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas, prikurtimas, sutrikusi orientacija, sutrikusi atmintis ir jau esančios neuropatijos paūmėjimas.

Perdozavus vaisto, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir pradėtos taikyti palaikomios priemonės. Gali būti naudinga taikyti hemodializę arba peritoninę dializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys produktai, ATC kodas – A16AX03.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Natrio fenilbutiratas yra vaisto pirmtakas, kuris greitai metabolizuojasi į fenilacetatą. Fenilacetatas yra metaboliškai aktyvus junginys; jis jungiasi su glutaminu acetilinimo būdu ir sudaro fenilacetilglutaminą, kuris šalinamas pro inkstus. Pagal moliškumą fenilacetilglutaminas prilygsta karbamidui (abu turi po 2 molius azoto), todėl yra alternatyvus liekamojo azoto šalinimo transportas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remiantis fenilacetilglutamino šalinimo iš pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, tyrimais galima apskaičiuoti, kad suvartojus gramą natrio fenilbutirato, pasigamina nuo 0,12 iki 0,15 g fenilacetilglutamino azoto. Taigi natrio fenilbutiratas sumažina padidėjusį amoniako ir glutamino lygį pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, plazmoje. Svarbu, kad diagnozė būtų nustatyta anksti, o gydymas pradėtas nedelsiant, kad būtų pagerintos išgyvenimo galimybės ir klinikiniai rezultatai.

Iš pacientų, kuriems šis sutrikimas *pasireiškė vėliau* (įskaitant moteris, kurios yra ornitino transkarbamilazės trūkumo heterozigotės), kurių sveikatos būklė po hiperamoneminės encefalopatijos atsistatė ir kurie vėliau nuolat laikėsi mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos ir buvo gydomi natrio fenilbutiratu, išgyveno 98 % pacientų. Daugumos tirtų pacientų intelektualinio koeficiento tyrimų rezultatai svyravo nuo vidutinio lygio iki apatinės vidutinio lygio ribos (protinio atsilikimo). Gydymo fenilbutiratu laikotarpiu jų pažintinė funkcija iš esmės nepakito. Taikant gydymą, jau atsiradę neurologiniai sutrikimai tikriausiai neišnyks, o kai kurių pacientų neurologinė būklė gali toliau blogėti.

PHEBURANE gali tekti vartoti visą gyvenimą, nebent būtų nuspręsta atlikti ortotopinę kepenų transplantaciją.

Vaikų populiacija

Anksčiau šlapalo ciklo sutrikimai, pasireiškę naujagimiams, beveik visame pasaulyje buvo mirtini – pacientai mirė per pirmuosius gyvenimo metus net ir taikant peritoninę dializę bei gydant nepakeičiamosiomis aminorūgštimis bei jų analogais, neturinčiais azoto. Atliekant hemodializes, šalinant liekamąjį azotą kitais būdais (natrio fenilbutiratu, natrio benzoatu ir natrio fenilacetatu), ribojant dietos baltymus ir kai kuriais atvejais vartojant nepakeičiamųjų aminorūgščių papildą, išgyvenusių naujagimių, kuriems po gimimo (tačiau ne vėliau kaip per pirmąjį gyvenimo mėnesį) diagnozuotas šis sutrikimas, padaugėjo beveik iki 80 %; mirtis dažniausiai ištikdavo ūmios

hiperamoneminės encefalopatijos metu. Pacientų, kurių liga prasidėjo naujagimystės periodu, dažnai buvo sulėtėjusi protinė raida.

Pacientų, kurių liga buvo diagnozuota nėštumo metu ir gydoma dar prieš bet kokį hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimą, išgyveno 100%, tačiau net ir šiems pacientams vėliau dažnai pasireiškė pažintinės funkcijos sutrikimai ar kiti neurologiniai trūkumai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Yra žinoma, kad fenilbutiratas oksiduojasi į fenilacetatą, kuris kepenyse ir inkstuose fermentų pagalba jungiasi su glutaminu ir sudaro fenilacetilglutaminą. Fenilacetatas esterazių pagalba taip pat hidrolizuojamas kepenyse ir kraujyje.

Buvo palyginta fenilbutirato ir jo metabolitų koncentracija plazmoje ir šlapime normalių suaugusių nevalgiusių žmonių, suvartojusių vieną 5 g natrio fenilbutirato dozę, ir plazmoje bei šlapime pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, sergančių hemoglobinoopatija ir ciroze bei vartojusių vieną arba keletą iki 20 g per parą dozių (nekontroliuojamieji tyrimai). Fenilbutirato bei jo metabolitų pasiskirstymas buvo taip pat tirtas pacientams, sergantiems vėžiu, kuriems į veną buvo lašinama fenilbutirato (iki 2 g/m²) arba fenilacetato.

Absorbcija

Fenilbutiratas yra greitai absorbuojamas nevalgius. Po vienos išgertos 5 g natrio fenilbutirato dozės granulėmis, išmatuojamas fenilbutirato kiekis plazmoje nustatytas praėjus 15 minučių po medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo 1 val. o vidutinė didžiausia koncentracija – 195 mcg/ml. Pusinės eliminacijos laikas buvo 0,8 val. Maisto poveikis absorbcijai nėra žinomas.

Pasiskirstymas

Fenilbutirato pasiskirstymo tūris yra 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Suvartojus vieną 5 g natrio fenilbutirato granuliu dozę, išmatuojamas fenilacetato ir fenilacetilglutamino kiekis plazmoje nustatytas praėjus atitinkamai 30 ir 60 minučių po medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo atitinkamai 3,55 ir 3,23 val., o vidutinė didžiausia koncentracija – atitinkamai 45,3 ir 62,8 µg/ml. Pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 1,3 ir 2,4 val.

Tiriant fenilacetatą, vartojamą didelėmis dozėmis intraveniniu būdu, buvo nustatytos nelinijinės farmakokinetinės jo savybės, pasireiškiančios prisotinamu metabolizmu į fenilacetilglutaminą. Pakartotinos fenilacetato dozės įrodė pasišalinimo iš organizmo skatinimą.

Daugumai pacientų su šlapalo apykaitos sutrikimais arba hemoglobinoopatijomis, gaunančių įvairias fenilbutirato dozes (300 – 650 mg/kg per parą iki 20 g/per parą) po nakties nevalgius plazmoje aptikti fenilacetato nebuvo galima. Jei paciento kepenų funkcija sutrikusi, fenilacetato virtimas fenilacetilglutaminu gali būti santykinai lėtesnis. Trijų (iš 6) pacientų, sergančių ciroze, kuriems buvo duota išgerti natrio fenilbutirato (20 g per parą trimis dozėmis), tolygus fenilacetato kiekis plazmoje buvo pasiektas trečią parą ir buvo penkis kartus didesnis nei po pirmos medikamento dozės.

Lyginant fenilbutirato ir fenilacetato farmakokinetinius parametrus tarp sveikų savanorių, buvo pastebėti skirtumai tarp lyčių (moterų plazmoje AUC ir C_{max} buvo apytiksliai 30-50 % didesni), o lyginant fenilacetilglutamino farmakokinetinius parametrus skirtumo nebuvo pastebėta. Tai gali būti dėl natrio fenilbutirato lipofiliškumo ir dėl to atsiradusių pasiskirstymo tūrio skirtumų.

Eliminacija

Apytiksliai 80-100 % medicininio produkto pasišalina per inkstus per 24 valandas konjuguoto produkto fenilacetilglutamino pavidalu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl prenatalinio fenilacetato (aktyvaus fenilbutirato metabolito) poveikio buvo pažeistos žiurkių jauniklių žievės piramidinės ląstelės, sumažėjo dendritų, jie buvo ilgesni ir plonesni nei įprastai (žr. 4.6 skyrių).

Žiurkių jaunikliams po oda sušvirktus dideles dozes fenilacetato (190–474 mg/kg), buvo pastebėta sumažėjusi neuronų proliferacija ir padidėjęs jų nykimas bei CNS mielino sumažėjimas. Vėlavo galvos smegenų sinapsių brendimas, sumažėjo funkcionuojančių nervinių galūnių skaičius galvos smegenyse, dėl to susilpnėjo smegenų augimas (žr. 4.6 skyrių).

Du natrio fenilbutirato mutageniniai testai (Ames testas ir mikrobranduolių testas) buvo neigiami. Rezultatai rodo, kad atlikus Ames testą tiek su metaboliniu aktyvinimu, tiek be jo natrio fenilbutiratas neturi jokio mutageninio poveikio. Mikrobranduolių testo rezultatai rodo, kad natrio fenilbutiratas žiurkėms, kurioms buvo duodamos toksiškos ir netoksiškos medikamento dozės, neturėjo jokio klastogeninio poveikio (tyrimai atlikti praėjus 24 ir 48 valandoms po vienos sugirdytos nuo 878 iki 2800 mg/kg dozės).

Natrio fenilbutirato kancerogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui tyrimų nebuvo atlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos)
Hipromeliozė
Etilceliuliozė
Makrogolis 1500
Povidonas K25

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.
Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 paras.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Duomenys nebūtinai.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas, uždengtas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su drėgmę sugeriančia medžiaga, kuriame yra 174 g granulių.

Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Kartu pridedamas graduotas matavimo šaukštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jei granulės maišomos su tirštu maistu ar skysčiu, svarbu šį mišinį suvartoti nedelsiant.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/822/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 31 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. kovo 21 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 350 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 350 mg natrio fenilbutirato.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

PHEBURANE 350 mg/ml geriamasis tirpalas

Kiekvienoje natrio fenilbutirato gramo dozėje yra 5,7 mg aspartamo ir 124 mg (5,4 mmol) natrio.

Juodųjų serbentų skonio užpilas

Kiekviename juodųjų serbentų skonio užpilo laše yra 26,55 mg propilenglikolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus skystis nuo bespalvio iki šviesiai geltono.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

PHEBURANE yra skiriamas kaip papildoma terapija nuolatiniam šlapalo ciklo sutrikimų, įskaitant karbamilfosfato sintetazės, ornitino transkarbamilazės arba argininsukcinato sintetazės nepakankamumą, gydymui.

Jis skiriamas visiems pacientams, kuriems liga pasireiškia *naują gimystės laikotarpiu* (visiškas fermentų trūkumas, pasireiškiantis per pirmąsias 28 gyvenimo dienas). Jis taip pat skiriamas pacientams, kuriems liga *pasireiškia vėliau* (dalinis fermentų trūkumas, pasireiškiantis po pirmojo gyvenimo mėnesio), kurių anamnezėje yra užfiksuota hiperamoneminė encefalopatija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skiriant PHEBURANE, gydymą turi stebėti gydytojas, turintis šlapalo ciklo sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Paros dozė turi būti pritaikyta kiekvienam individualiai, atsižvelgiant į paciento baltymų toleravimą ir paros baltymų kiekį, reikalingą augimui bei vystymuisi skatinti.

Remiantis klinicine patirtimi, įprasta natrio fenilbutirato paros dozė yra:

- 450–600 mg/kg per parą naujagimiams, kūdikiams ir vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg.
- 9,9–13 g/m² per parą vaikams, sveriantiems daugiau nei 20 kg, paaugliams ir suaugusiems žmonėms.

20 g per parą viršijančių natrio fenilbutirato dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Gydymo kontrolė

Amoniako, arginino, nepakeičiamųjų aminorūgščių (ypač šakotosios grandinės aminorūgščių), karnitino ir serumo baltymų kiekiai plazmoje turi atitikti normą. Glutamino kiekis plazmoje turi būti mažesnis nei 1000 μmol/l.

Mitybos kontrolė

PHEBURANE turi būti derinamas su maiste esančių baltymų apribojimu ir kai kuriais atvejais vartojamas kartu su nepakeičiamųjų aminorūgščių bei karnitino papildais.

Pacientams, kuriems *naujagimystės laikotarpiu* buvo diagnozuotas karbamilfosfato sintetazės arba ornitino transkarbamilazės nepakankamumas, reikalingas citrulino arba arginino papildas, dozuojamas po 0,17 g/kg per parą arba 3,8 g/m² per parą.

Arginino papildas, dozuojamas po 0,4–0,7 g/kg per parą arba 8,8–15,4 g/m² per parą, reikalingas pacientams, kuriems diagnozuotas argininsukcinato sintetazės nepakankamumas.

Jei papildomai reikia skirti kaloringą maisto papildą, rekomenduojama rinktis baltymų neturintį produktą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Kadangi metabolizuojant ir šalinant natrio fenilbutiratą dalyvauja kepenys bei inkstai, pacientams, kuriems nustatytas kepenų ar inkstų nepakankamumas, PHEBURANE turi būti vartojamas atsargiai.

Vaikų populiacija

Remiantis klinicine patirtimi, įprasta natrio fenilbutirato paros dozė vaikams yra:

- 450–600 mg/kg per parą naujagimiams, kūdikiams ir vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg.
- 9,9–13 g/m² per parą vaikams, sveriantiems daugiau nei 20 kg.

Vartojimo metodas

PHEBURANE geriamasis tirpalas vartojamas per burną.

Visa paros dozė padalinama į lygias dalis ir vartojama kiekvieno valgymo ar maitinimo metu (pavyzdžiui, mažiems vaikams 4–6 kartus per parą).

Tiekiamas CE ženklu pažymėtas dozavimo švirkštas su įspaudžiamuoju buteliuko adapteriu (PIBA), kad būtų galima tiksliai išmatuoti paskirtą geriamojo tirpalo dozę. PIBA leidžia prijungti dozavimo švirkštą prie buteliuko ir dozuoti PHEBURANE geriamąjį tirpalą.

PHEBURANE geriamojo tirpalo dozei išmatuoti galima naudoti tik kartu su PHEBURANE geriamuoju tirpalu pateiktą dozavimo švirkštą. PHEBURANE geriamajam tirpalui vartoti negalima naudoti jokių kitų prietaisų / šaukštų / švirkštų.

Švirkštas sugraduotas natrio fenilbutirato gramais (nuo 0,5 g iki 3 g natrio fenilbutirato).

PHEBURANE geriamasis tirpalas taip pat gali būti vartojamas per nazogastrinius vamzdelius arba gastrostomas.

Nurodymai, kaip vartoti per burną ir per nazogastrinį vamzdelį arba gastrostomą, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas.
- Žindymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai svarbių elektrolitų kiekis

- Kiekviename PHEBURANE geriamojo tirpalo gramme (2,86 ml PHEBURANE geriamojo tirpalo) yra 124 mg (5,4 mmol) natrio. Didžiausia natrio fenilbutirato paros dozė yra 20 g (57,14 ml PHEBURANE geriamojo tirpalo), todėl susidarytų nurodytas kiekis: 2,5 g (108 mmol) natrio 20 g natrio fenilbutirato – tai yra didžiausia paros dozė. Todėl PHEBURANE privalu atsargiai skirti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas ar sunkus inkstų nepakankamumas, ir klinikinių būklių, kurioms būdingas natrio susilaikymas su edema.
- Gydomo metu reikia nuolat stebėti kalio kiekį serume, nes fenilacetilglutamino šalinimas per inkstus gali sukelti kalio išskyrimą su šlapimu.

Bendrosios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti

- Net ir taikant gydymą kai kuriems pacientams gali pasireikšti ūminė hiperamoneminė encefalopatija.
- PHEBURANE geriamasis tirpalas nerekomenduojamas ūminei hiperamonemijai gydyti, nes ji priskiriama prie tų atvejų, kai pacientui būtina skubi medicininė pagalba.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

PHEBURANE 350 mg/ml geriamasis tirpalas

- Šio vaistinio preparato kiekyje, atitinkančiame 1 gramą natrio fenilbutirato, yra 124 mg (5,4 mmol) natrio – tai atitinka 6,2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Didžiausioje šio vaistinio preparato paros dozėje yra 2,5 g natrio – tai atitinka 125 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Laikoma, kad PHEBURANE geriamajame tirpale yra daug natrio. Į tai būtina atsižvelgti tiems pacientams, kurių racione ribojama druska.
- Šio vaistinio preparato kiekyje, atitinkančiame 1 gramą natrio fenilbutirato, yra 5,7 mg aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti. Nėra nei ikiklinikinių, nei klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti aspartamo (E951) vartojimą jaunesniems kaip 12 savaičių kūdikiams.

Juodųjų serbentų skonio užpilas

Viename juodųjų serbentų skonio užpilo laše yra 26,55 mg propilenglikolio.

Jeigu Jūsų kūdikis yra jaunesnis kaip 4 savaičių, prieš skirdami jam šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, ypač jeigu kūdikiui skiriami kiti vaistai, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tuo pačiu metu vartojamas probenecidas gali paveikti konjuguoto natrio fenilbutirato pašalinimą per inkstus. Buvo publikuota pranešimų apie hiperamonemiją, kurią sukėlė haloperidolis ir valproatas. Kortikosteroidai gali sukelti organizmo baltymų irimą, todėl plazmoje gali padidėti amoniako kiekis. Tuo atveju, kai šie vaistiniai preparatai turi būti vartojami kartu, rekomenduojama dažniau stebėti amoniako kiekį plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). PHEBURANE yra kontraindikuotinas nėštumo metu (žr.4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Turimi gyvūnų farmakodinaminiai ir toksikologiniai duomenys rodo, kad natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Nėra žinoma, ar natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į moters pieną. Negali būti atmestas pavojus naujagimiams / kūdikiams. PHEBURANE yra kontraindikuotinas žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PHEBURANE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Natrio fenilbutirato klinikinių tyrimų metu 56 % pacientų atsirado mažiausiai po vieną nepageidaujamą reiškinį, iš šių nepageidaujamų reiškinų 78 %, manoma, buvo nesusiję su natrio fenilbutiratu.

Nepageidaujamas poveikis dažniausiai buvo susijęs su lytine bei virškinimo trakto sistemomis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, išvardytos pagal organų sistemos klases ir dažnumą. Dažnumas apibrėžiamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal jų sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnos	mažakraujystė, trombocitopenija, leukopenija, leukocitozė, trombocitozė
	Nedažnos	aplazinė anemija, ekchimozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnos	metabolinė acidozė, alkalozė, sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnos	depresija, dirglumas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnos	sinkopė, galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Dažnos	edema
	Nedažnos	aritmija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnos	pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dizgeuzija
	Nedažnos	kasos uždegimas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnos	išbėrimas, neįprastas odos kvapas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnos	inkstų tubulinė acidozė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Labai dažnos	amenorėja, nereguliarios menstruacijos
Tyrimai	Dažnos	Sumažėjęs kalio, albumino, bendras baltymų ir fosfatų kiekis kraujyje. Padidėjęs šarminės fosfatazės, transaminazių, bilirubino, šlapimo rūgšties, chlorido, fosfatų ir natrio kiekis kraujyje. Padidėjęs svoris

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Užregistruotas galimas toksinės reakcijos į natrio fenilbutiratą (450 mg/kg per parą) atvejis – 18 metų anoreksija sergančiai pacientei pasireiškė metabolinė encefalopatija, susijusi su laktatacidoze, didele hipokalemija, pancitopenija, periferine neuropatija ir pankreatitu. Sumažinus dozę jos būklė pagerėjo, tačiau pankreatito simptomai kartojo, todėl galiausiai gydymas turėjo būti nutrauktas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta [V priede](#).

4.9 Perdozavimas

Užfiksuotas vienas perdozavimo atvejis, kai 5 mėnesių kūdikiui atsitiktinai buvo duota 10 g (1370 mg/kg) vaisto. Pacientui pasireiškė viduriavimas, irzlumas ir metabolinė acidozė su hipokalemija. Pacientas pasveiko per 48 valandas, taikant simptominį gydymą.

Šie simptomai būdingi fenilacetato kaupimuisi: švirkščiant į veną iki 400 mg/kg per parą fenilacetato, pasireiškė nuo dozės priklausantis jo neurotoksiškumas. Dažniausia neurotoksiškumo išraiška buvo mieguistumas, nuovargis ir lengvas galvos svaigimas. Rečiau pasireiškia suglumimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas, prikurtimas, sutrikusi orientacija, sutrikusi atmintis ir jau esančios neuropatijos paūmėjimas.

Perdozavus vaisto, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir pradėtos taikyti palaikomosios priemonės. Gali būti naudinga taikyti hemodializę arba peritoninę dializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys produktai, ATC kodas: A16AX03.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Natrio fenilbutiratas yra vaisto pirmtakas, kuris greitai metabolizuojasi į fenilacetatą. Fenilacetatas yra metaboliškai aktyvus junginys; jis jungiasi su glutaminu acetilinio būdu ir sudaro fenilacetilglutaminą, kuris šalinamas per inkstus. Pagal moliškumą fenilacetilglutaminas prilygsta šlapalui (abu turi po 2 molius azoto), todėl yra alternatyvus liekamojo azoto šalinimo nešiklis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remiantis fenilacetilglutamino šalinimo iš pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, tyrimais galima apskaičiuoti, kad suvartojus gramą natrio fenilbutirato, pasigamina nuo 0,12 iki 0,15 g fenilacetilglutamino azoto. Taigi natrio fenilbutiratas sumažina padidėjusį amoniako ir glutamino lygį pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, plazmoje. Svarbu, kad diagnozė būtų nustatyta anksti, o gydymas pradėtas nedelsiant, siekiant pagerinti išgyvenimo galimybes ir klinikinius rezultatus.

Iš pacientų, kuriems šis sutrikimas *pasireiškė vėliau* (įskaitant moteris, kurios yra ornitino transkarbamilazės trūkumo heterozigotės), kurių sveikatos būklė po hiperamoneminės encefalopatijos atsistatė ir kurie vėliau nuolat laikėsi mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos bei buvo gydomi natrio fenilbutiratu, išgyveno 98 % pacientų. Daugumos tirtų pacientų intelekto koeficiento tyrimų rezultatai svyravo nuo vidutinio lygio iki apatinės vidutinio lygio ribos (protinio atsilikimo). Gydymo fenilbutiratu laikotarpiu jų pažintinė funkcija iš esmės nepakito. Taikant gydymą, jau atsiradę neurologiniai sutrikimai tikriausiai neišnyks, o kai kurių pacientų neurologinė būklė gali toliau blogėti.

PHEBURANE geriamąjį tirpalą gali tekti vartoti visą gyvenimą, nebent būtų nuspręsta atlikti ortotopinę kepenų transplantaciją.

Vaikų populiacija

Anksčiau *naujagimiams pasireiškę* šlapalo ciklo sutrikimai beveik visame pasaulyje buvo mirtini – pacientai mirė per pirmuosius gyvenimo metus net ir taikant peritoninę dializę bei gydant nepakeičiamosiomis aminorūgštimis ir jų analogais, neturinčiais azoto. Atliekant hemodializes, šalinant liekamąjį azotą kitais būdais (natrio fenilbutiratu, natrio benzoatu ir natrio fenilacetatu), ribojant raciono baltymus ir kai kuriais atvejais vartojant nepakeičiamųjų aminorūgščių papildą, išgyvenusių naujagimių, kuriems po gimimo (tačiau ne vėliau kaip per pirmąjį gyvenimo mėnesį) diagnozuotas šis sutrikimas, padaugėjo beveik iki 80 %; mirtis dažniausiai ištikdavo ūmios hiperamoneminės encefalopatijos metu. Pacientų, kurių liga prasidėjo naujagimystės periodu, dažnai buvo sulėtėjusi protinė raida.

Pacientų, kurių liga buvo diagnozuota nėštumo metu ir gydoma dar prieš bet kokį hiperamoneminės encefalopatijos pasireišimą, išgyveno 100 %, tačiau net ir šiems pacientams vėliau dažnai pasireiškė pažintinės funkcijos sutrikimai ar kiti neurologiniai trūkumai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Yra žinoma, kad fenilbutiratas oksiduojasi į fenilacetatą, kuris kepenyse ir inkstuose veikiant fermentams jungiasi su glutaminu ir sudaro fenilacetilglutaminą. Fenilacetatą esterazės taip pat hidrolizuoja kepenyse ir kraujyje.

Buvo palyginta fenilbutirato ir jo metabolitų koncentracija plazmoje ir šlapime normalių suaugusių nevalgusių žmonių, suvartojusių vieną 5 g natrio fenilbutirato dozę, ir plazmoje bei šlapime pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, sergančių hemoglobopatija ir ciroze bei vartojusių vieną arba keletą iki 20 g per parą dozių (nekontroliuojamieji tyrimai). Fenilbutirato bei jo metabolitų pasiskirstymas taip pat buvo tirtas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems į veną buvo lašinama natrio fenilbutirato (iki 2 g/m²) arba fenilacetato.

Absorbcija

Fenilbutiratas yra greitai absorbuojamas nevalgius. Pavalgius, atliekant vienos dozės, atvirą farmakokinetinį tyrimą (CPA 537-21), po vienos tirpalo pavidalu išgertos 5 g natrio fenilbutirato dozės išmatuojamas fenilbutirato kiekis plazmoje nustatytas praėjus 10 minučių nuo medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo 0,5 val., o vidutinė didžiausia koncentracija – 150,44 µg/ml. Apskaičiuota, kad pusinės eliminacijos laikas yra 0,63 valandos.

Pasiskirstymas

Fenilbutirato pasiskirstymo tūris yra 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Suvartojus vieną 5 g natrio fenilbutirato granulių dozę, išmatuojamas fenilacetato ir fenilacetilglutamino kiekis plazmoje nustatytas praėjus atitinkamai 30 ir 60 minučių nuo medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo atitinkamai 3,55 ir 3,23 val., o vidutinė didžiausia koncentracija – atitinkamai 45,3 ir 62,8 µg/ml. Pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 1,3 ir 2,4 val.

Tiriant fenilacetatą, vartojamą didelėmis dozėmis intraveniniu būdu, buvo nustatytos nelinijinės farmakokinetinės jo savybės, pasireiškiančios prisotinamu metabolizmu į fenilacetilglutaminą. Pakartotinės fenilacetato dozės parodė pasišalinimo iš organizmo skatinimą.

Daugumai pacientų su šlapalo apykaitos sutrikimais arba hemoglobopatijomis, gaunančių įvairias fenilbutirato dozes (300–650 mg/kg per parą iki 20 g per parą), po nakties nevalgius plazmoje aptikti fenilacetato nebuvo galima. Jei paciento kepenų funkcija sutrikusi, fenilacetato virtimas fenilacetilglutaminiu gali būti santykinai lėtesnis. Trijų (iš 6) ciroze sergančių pacientų, kuriems buvo duota išgerti natrio fenilbutirato (20 g per parą trimis dozėmis), tolygus fenilacetato kiekis plazmoje buvo pasiektas trečią parą ir buvo penkis kartus didesnis nei po pirmos medikamento dozės.

Lyginant fenilbutirato ir fenilacetato farmakokinetinius parametrus tarp sveikų savanorių, buvo pastebėti skirtumai tarp lyčių (moterų plazmoje AUC ir C_{max} buvo apytiksliai 30–50 % didesni), o lyginant fenilacetilglutamino farmakokinetinius parametrus skirtumo nebuvo pastebėta. Tai gali būti dėl natrio fenilbutirato lipofiliškumo ir dėl to atsiradusių pasiskirstymo tūrio skirtumų.

Eliminacija

Apytiksliai 80–100 % medicininio produkto per 24 valandas pasišalina per inkstus konjuguoto produkto fenilacetilglutamino pavidalu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl prenatalinio fenilacetato (aktyvaus fenilbutirato metabolito) poveikio buvo pažeistos žiurkių jauniklių žievės piramidinės ląstelės; sumažėjo dendritų, jie buvo ilgesni ir plonesni nei įprastai (žr. 4.6 skyrių).

Žiurkių jaunikliams po oda sušvirkštus dideles dozes fenilacetato (190–474 mg/kg), buvo pastebėta sumažėjusi neuronų proliferacija ir padidėjęs jų nykimas bei CNS mielino sumažėjimas. Vėlavo galvos smegenų sinapsių brendimas, sumažėjo funkcionuojančių nervinių galūnių skaičius galvos smegenyse, dėl to susilpnėjo smegenų augimas. (žr. 4.6 skyrių).

Du natrio fenilbutirato mutageniniai testai (Ames testas ir mikrobranduolių testas) buvo neigiami. Rezultatai rodo, kad atlikus Ames testą tiek su metaboliniu aktyvinimu, tiek be jo natrio fenilbutiratas neturi jokio mutageninio poveikio. Mikrobranduolių testo rezultatai rodo, kad natrio fenilbutiratas žiurkėms, kurioms buvo duodamos toksiškos ir netoksiškos medikamento dozės, neturėjo jokio klastogeninio poveikio (tyrimai atlikti praėjus 24 ir 48 valandoms po vienos sugirdytos nuo 878 iki 2800 mg/kg dozės).

Natrio fenilbutirato kancerogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui tyrimų nebuvo atlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Geriamasis tirpalas

Išgrynintas vanduo
Aspartamas (E951)
Sukralozė
Glicerolis
Hidroksietilceliuliozė

Skonio užpilai

Juodųjų serbentų skonio užpilas

Juodųjų serbentų ir mėtų prieskonis, sudėtyje yra propilenglikolio (E1520).

Citrinų ir mėtų skonio užpilas

Citrinų ir mėtų prieskonis.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Geriamasis tirpalas

Neatidarytas buteliukas: 3 metai
Pirmą kartą atidarius: 4 savaitės

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos stiklinis 100 ml talpos buteliukas, uždarytas plastikiniu vaikams sunkiai atidaromu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 100 ml PHEBURANE geriamojo tirpalo,
- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 3 ml citrinų ir mėtų skonio užpilo,
- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 3 ml juodųjų serbentų skonio užpilo,
- vienas dozavimo švirkštas nuo 0,5 g iki 3 g su 0,25 padalomis ir pritvirtintu buteliuko adapteriu (PIBA). Dozavimo švirkšto padalos atitinka natrio fenilbutirato gramus.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

PHEBURANE geriamasis tirpalas yra paruoštas vartoti.

Vartojimas per burną

1. PHEBURANE geriamojo tirpalo buteliuką reikia atidaryti paspaudžiant dangtelį žemyn ir pasukant jį į kairę;
2. CE ženklų pažymėtas dozavimo švirkštas yra pritvirtintas prie buteliuko adapterio;
3. Buteliuko adapterį reikia įstatyti / įstumti į atidaryto buteliuko kaklelį, kai jame yra švirkštas;
4. Buteliuką reikia apversti;
5. Reikiamą PHEBURANE dozę (žr. 4.2 skyrių) (atitinkančią paskirtą natrio fenilbutirato gramų skaičių ir kiekį, kurį reikia suvartoti su atitinkamu maistu) reikia paimti iš buteliuko naudojant dozavimo švirkštą;
6. Dozavimo švirkštą su PHEBURANE reikia atjungti nuo buteliuko adapterio, tada PHEBURANE geriamojo tirpalo kiekį iš dozavimo švirkšto supilti į stiklinę, kurioje yra bent 20 ml vandens;
7. PHEBURANE geriamojo tirpalo skonis yra neutralus. Siekiant pagerinti skonį, į vandens stiklinę galima įlašinti vieną lašą pageidaujamo skonio užpilo; švelniai pasukiokite, tada suvartokite (jei vienas užpilo lašas skonio nesustiprina, pacientas gali naudoti 2 lašus);
8. Buteliuką su PHEBURANE geriamuoju tirpalu reikia uždaryti neištraukiant buteliuko adapterio, įstatyto į buteliuko kaklelį.

Pasiruošimas įvesti nazogastrinį vamzdelį arba gastrostomą

PHEBURANE geriamasis tirpalas gali būti vartojamas su 2 mm (7-8 pranc.) ir didesnio skersmens vamzdeliais.

Pacientams, kuriems natrio fenilbutiratą reikia vartoti nuolat arba tam tikru paros metu (pvz., naktį) per nazogastrinį vamzdelį arba gastrostomą / mygtuką, PHEBURANE geriamąjį tirpalą galima vartoti pagal toliau pateiktas instrukcijas:

1. Reikia laikytis pirmiau nurodytų 1–5 geriamojo vaisto vartojimo veiksmų;
2. PHEBURANE geriamasis tirpalas yra paruoštas vartoti ir jo nereikia skiesti;
3. Vartojant per nazogastrinį vamzdelį / gastrostomą, skonio užpilo nereikėtų naudoti;
4. Švirkšto, pripildyto vaistinio preparato, galiuką reikia įkišti į nazogastrinio vamzdelio / gastrostomos galiuką;
5. Reikia naudoti dozavimo švirkšto stūmoklį norint PHEBURANE geriamojo tirpalo dozę suleisti į nazogastrinį vamzdelį / gastrostomą;

6. Vamzdelį reikia vieną kartą praplauti pakankamu kiekiu drungno vandens ir po to leisti ištekėti. Suaugusiesiems reikia naudoti 20 ml drungno vandens. Vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg, ir naujagimiams naudokite 3 ml vandens.

Šalinimas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia pašalinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/822/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2013 m. liepos 31 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 483 mg/g granulės
natrio fenilbutiratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 grame granulių yra 483 mg natrio fenilbutirato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

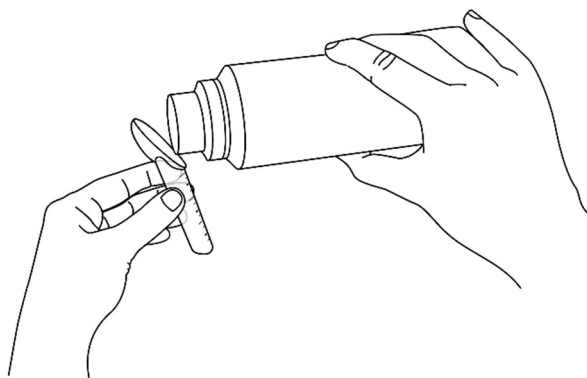
Sudėtyje yra natrio ir sacharozės.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės.
Dėžutė: vienas buteliukas, kuriame yra 174 g granulių.
Buteliukas: 174 g granulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Naudokite tik kartu pridedamą graduotą matavimo šaukštą.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 paras.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/822/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

PHEBURANE 483 mg/g {Tik ant dėžutės}

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ 100 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 350 mg/ml geriamasis tirpalas
natrio fenilbutiratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 350 mg natrio fenilbutirato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo ir natrio.

Dėžutė: juodųjų serbentų skonio užpilo sudėtyje yra propilenglikolio
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

Dėžutė

Vienas buteliukas su 100 ml geriamojo tirpalo
Vienas buteliukas su 3 ml citrinų ir mėtų skonio užpilo
Vienas buteliukas su 3 ml juodųjų serbentų skonio užpilo
Vienas dozavimo švirkštas + buteliuko adapteris

Buteliuko etiketė

100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Naudokite tik pridėtą dozavimo švirkštą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išmeskite praėjus 4 savaitėms nuo pirmojo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/822/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dėžutė:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
JUODŲJŲ SERBENTŲ SKONIO UŽPILO BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pheburane 350 mg/ml geriamojo tirpalo juodųjų serbentų skonio užpilas

2. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išmeskite praėjus 4 savaitėms nuo pirmojo atidarymo.

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

Sudėtyje yra (E1520).

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
CITRINŲ IR MĒTŲ SKONIO UŽPILO BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pheburane 350 mg/ml geriamojo tirpalo Citrinų ir mėtų skonio užpilas

2. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išmeskite praėjus 4 savaitėms nuo pirmojo atidarymo.

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

PHEBURANE 483 mg/g granulės natrio fenilbutiratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PHEBURANE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE
3. Kaip vartoti PHEBURANE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PHEBURANE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PHEBURANE ir kam jis vartojamas

PHEBURANE sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio fenilbutirato, kuriuo gydomi visų amžiaus grupių pacientai, turintys šlapalo ciklo sutrikimų. Šiuos retus sutrikimus sukelia tam tikrų kepenų fermentų trūkumas; jie būtini tam, kad iš organizmo būtų galima pašalinti nereikalingą azotą amoniako forma.

Azotas yra baltymų sudedamoji dalis, o baltymai – pagrindinė maisto, kurį valgome, dalis. Kai pavalgius, organizme skaidomi baltymai, azoto perteklius kaupiasi amoniako forma, nes organizmas negali jo pašalinti. Amoniakas yra ypač toksiškas smegenims, todėl sunkiais atvejais pacientai netenka sąmonės arba juos ištinka koma.

PHEBURANE padeda organizmui pašalinti nereikalingą azotą, sumažindamas amoniako kiekį organizme. Tačiau vartojant PHEBURANE, būtina laikytis mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos, kurią specialiai Jums turėtų sudaryti gydytojas ir mitybos specialistas. Jūs privalote tiksliai laikytis šios dietos.

2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE

PHEBURANE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija natrio fenilbutiratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodamas (-a) šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate staziniu širdies nepakankamumu (širdies liga, kuria sergant širdis nepajėgia išvarinėti pakankamai kraujo po organizmą) arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi;
- yra susilpnėjęsi Jūsų inkstų arba kepenų veikla, kadangi PHEBURANE šalinamas iš organizmo per inkstus ir kepenis.

PHEBURANE nepadės išvengti ūmaus amoniako kiekio padidėjimo kraujyje – paprastai tokiu atveju būtina kreiptis skubios medicininės pagalbos. Jeigu taip nutiktų, Jums pasireikš tokie simptomai, kaip šleikštulys (pykinimas), vėmimas, sumišimas, ir prireiks skubios medicininės pagalbos.

Jei Jums reikia atlikti laboratorinius tyrimus, svarbu gydytojui priminti, kad Jūs vartojate PHEBURANE, kadangi natrio fenilbutiratas gali paveikti kai kurių laboratorinių tyrimų rezultatus (pvz., elektrolitų ar baltymo kiekį kraujyje arba kepenų veiklos rodiklius).

Iškilius abejonių, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

Kiti vaistai ir PHEBURANE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra:

- valproato (vaisto nuo epilepsijos);
- haloperidolio (vartojamo tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti);
- kortikosteroidų (vaistų, kurie vartojami uždegiminiams procesams organizme slopinti);
- probenecido (vartojamo hiperurikemijai, t. y. padidėjusiam šlapimo rūgšties kiekiui kraujyje, susijusiai su podagra, gydyti).

Šie vaistai gali pakeisti PHEBURANE poveikį, todėl Jums reikės dažniau atlikti kraujo tyrimus. Jei nežinote, ar Jūsų vaistų sudėtyje yra šių medžiagų, turėtumėte pasitikslinti su savo gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite PHEBURANE, jei esate nėščia, kadangi šis vaistas gali pakenkti Jūsų vaisiui.

Jei esate moteris, galinti pastoti, **gydymo PHEBURANE laikotarpiu privalote taikyti patikimą kontracepciją**. Daugiau informacijos teiraukitės savo gydytojo.

Nevartokite PHEBURANE, jei žindote kūdikį, kadangi šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

PHEBURANE neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

PHEBURANE sudėtyje yra natrio ir sacharozės

Šio vaisto 1 g granulių yra 124 mg (5,4 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 6,2 % didžiausios suaugusiesiems rekomenduojamos natrio paros normos. Didžiausioje šio vaisto 20 g granulių paros dozėje yra 2,5 g natrio. Tai atitinka 125 % didžiausios suaugusiesiems rekomenduojamos natrio paros normos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei ilgą laikotarpį Jums tektų kasdien vartoti 3 ar daugiau gramų, ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

Šio vaisto kiekviename grame granulių, yra 768 mg sacharozės). Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti PHEBURANE

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

PHEBURANE paros dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą ir koreguojama pagal tai, kaip toleruojami baltymai ir vartojamas maistas. Jums teks reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima nustatyti tinkamą paros dozę. Jūsų gydytojas pasakys, kiek granulių Jūs turite vartoti.

Vartojimo metodas

PHEBURANE vartojamas per burną. Kadangi PHEBURANE tirpsta lėtai, jo negalima vartoti per gastrostomą (vamzdelį, kuris per pilvo sieną įvedamas tiesiai į skrandį) arba per nazogastrinį zondą (zondą, kuris per nosį įvedamas į skrandį).

Vartojant PHEBURANE, privaloma laikytis specialios mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos.

PHEBURANE reikia vartoti kiekvieno valgymo ar maitinimo metu. Mažiems vaikams tai gali būti 4–6 kartai per parą.

Gydytojo paskirta PHEBURANE dozė išreikšta natrio fenilbutirato kiekiu gramais. Su šiuo vaistu tiekiamas matavimo šaukštas, kuriuo galima išmatuoti iki 3 g natrio fenilbutirato. PHEBURANE dozei išmatuoti naudokite matavimo šaukštą. Matavimo šaukšto negalima naudoti jokiam kitam vaistui.

Kaip išmatuoti dozę

- Brūkšniai ant šaukšto rodo PHEBURANE esančio natrio fenilbutirato kiekį. Vartokite tinkamą gydytojo paskirtą kiekį.
- Tiesiai į šaukštą įpilkite granulių, kaip parodyta paveikslėlyje (ant išorinės dėžutės ir šiame lapelyje).
- Stuktelėkite šaukštu į stalą, kad granulės išsilygintų ir, jei reikia, įpilkite jų dar.

Granules galima tiesiog nuryti užsigeriant koku nors gėrimu (vandeniui, vaisių sultimis, kūdikių pieno mišiniu be baltymų) arba užbarstyti ant šaukšto tiršto maisto (bulvių košės ar obuolių tyrėlės). Jeigu granules maišysite su maistu, svarbu, kad jį nedelsdamas (-a) suvalgytumėte. Taip nepajusite granulių skonio.

Vartoti šį vaistą ir laikytis dietos turėsite visą savo gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę PHEBURANE dozę

Pacientams, kurie išgėrė labai dideles PHEBURANE dozes, pasireiškė:

- mieguistumas, nuovargis, lengvas galvos svaigimas, rečiau suglumimas;
- galvos skausmas;
- pasikeitęs skonio jutimas (skonio pojūčio sutrikimai);
- pablogėjusi klausa;
- sutrikusi orientacija;
- susilpnėjusi atmintis;
- jau esančių neurologinių būklių pablogėjimas.

Jei Jums pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami susisiekite su savo gydytoju arba artimiausiu skubios pagalbos skyriumi palaikomajam gydymui.

Pamiršus pavartoti PHEBURANE

Kitą dozę turite išgerti kuo greičiau kito valgio metu. Įsitinkite, kad tarp dviejų dozių vartojimo praėjo bent 3 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pradėtumėte be perstojo vėmti, nedelsdamas (-a) kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): nereguliarios vaisingo amžiaus moterų menstruacijos ir menstruacinių periodų nutrūkimas. Jei esate seksualiai aktyvi ir Jūsų menstruacijos visiškai dingo, negalvokite, kad tai sukėlė PHEBURANE. Jei taip įvyksta, prašome pasitarti apie tai su savo gydytoju, nes menstruacijų nebuvimas gali būti dėl nėštumo (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“) arba menopauzės.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų): pakitęs kraujo kūnelių (eritrocitų, leukocitų, trombocitų) kiekis, pakitęs bikarbonatų kiekis kraujyje, sumažėjęs apetitas, depresija, dirglumas, galvos skausmas, alpuls, skysčių susilaikymas (patinimas), pasikeitęs skonio jutimas (skonio pojūčio sutrikimai), pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, neįprastas odos kvapas, išbėrimas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs svoris, pakitusios laboratorinių tyrimų reikšmės.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų): eritrocitų trūkumas sutrikus kaulų čiulpų veiklai, kraujosruvos, sutrikęs širdies ritmas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, skrandžio uždegimas, skrandžio opa, kasos uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PHEBURANE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, PHEBURANE vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Pirmą kartą atidarius, galima vartoti 45 paras.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PHEBURANE sudėtis

Veiklioji medžiaga yra natrio fenilbutiratas.

Kiekviename granuliu grame yra 483 mg natrio fenilbutirato.

Pagalbinės medžiagos yra cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos, žr. 2 skyrių „PHEBURANE sudėtyje yra sacharozės“), hipromeliozė, etilceliuliozė N7, makrogolis 1500, povidonas K25.

PHEBURANE išvaizda ir kiekis pakuotėje

PHEBURANE granulės yra baltos arba beveik baltos.

Granulės yra supakuotos plastikiniame buteliuke, uždengtame vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su drėgmę sugeriančia medžiaga.
Viename buteliuke yra 174 g granuliu.
Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Pridedamas graduotas matavimo šaukštas.

Registruotojas ir gamintojas

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma
Tél/Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma
Тел.: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma
Tél/Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

France

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma
Tél/Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Italia

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Latvija

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

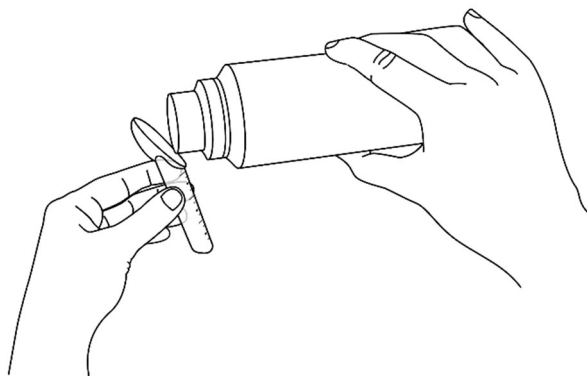
United Kingdom

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

PHEBURANE 350 mg/ml geriamasis tirpalas natrio fenilbutiratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio. Jums vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tai taikoma ir šiame lapelyje nenurodytam šalutiniam poveikiui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PHEBURANE geriamasis tirpalas ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE
3. Kaip vartoti PHEBURANE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PHEBURANE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PHEBURANE ir kam jis vartojamas

PHEBURANE sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio fenilbutirato, kuriuo gydomi pacientai, turintys šlapalo ciklo sutrikimų. Šiuos retus sutrikimus sukelia tam tikrų kepenų fermentų trūkumas; jie būtini tam, kad iš organizmo būtų galima pašalinti nereikalingą azotą amoniako forma.

Azotas yra baltymų sudedamoji dalis, o baltymai – svarbi maisto, kurį valgome, dalis. Kai pavalgus organizme skaidomi baltymai, azoto perteklius kaupiasi amoniako forma, nes organizmas negali jo pašalinti. Amoniakas yra ypač toksiškas smegenims, todėl sunkiais atvejais pacientai netenka sąmonės arba juos ištinka koma.

PHEBURANE padeda organizmui pašalinti nereikalingą azotą, sumažindamas amoniako kiekį organizme. Tačiau vartojant PHEBURANE geriamąjį tirpalą, būtina laikytis mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos, kurią specialiai Jums turėtų sudaryti gydytojas ir mitybos specialistas. Jūs privalote tiksliai laikytis šios dietos.

2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE

PHEBURANE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija natrio fenilbutiratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodamas (-a) PHEBURANE pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate staziniu širdies nepakankamumu (širdies liga, kuria sergant širdis nepajėgia išvarinėti pakankamai kraujo po organizmą) arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi;
- yra susilpnėjęsi Jūsų inkstų arba kepenų veikla, kadangi PHEBURANE geriamasis tirpalas šalinamas iš organizmo per inkstus ir kepenis.

PHEBURANE nepadės išvengti ūmaus amoniako kiekio padidėjimo kraujyje – paprastai tokiu atveju būtina kreiptis skubios medicininės pagalbos. Jeigu taip nutiktų, Jums pasireikš tokie simptomai, kaip šleikštulys (pykinimas), vėmimas, sumišimas ir prireiks skubios medicininės pagalbos.

Jei Jums reikia atlikti laboratorinius tyrimus, svarbu gydytojui priminti, kad Jūs vartojate PHEBURANE geriamąjį tirpalą, kadangi natrio fenilbutiratas gali paveikti kai kurių laboratorinių tyrimų rezultatus (pvz., elektrolitų ar baltymo kiekį kraujyje arba kepenų veiklos rodiklius).

Iškilus abejonių, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

Kiti vaistai ir PHEBURANE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra:

- valproato (vaisto nuo epilepsijos);
- haloperidolio (vartojamo tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti);
- kortikosteroidų (vaistų, kurie vartojami uždegiminiams procesams organizme slopinti);
- probenecido (vartojamo hiperurikemijai, t. y. padidėjusiam šlapimo rūgšties kiekiui kraujyje, susijusiai su podagra, gydyti).

Šie vaistai gali pakeisti PHEBURANE poveikį, todėl Jums reikės dažniau atlikti kraujo tyrimus. Jei nežinote, ar Jūsų vaistų sudėtyje yra šių medžiagų, turėtumėte pasitikslinti su savo gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite PHEBURANE, jei esate nėščia, kadangi šis vaistas gali pakenkti Jūsų vaisiui.

Jei esate moteris, galinti pastoti, **gydymo PHEBURANE laikotarpiu privalote taikyti patikimą kontracepciją**. Daugiau informacijos teiraukitės savo gydytojo.

Nevartokite PHEBURANE, jei žindote kūdikį, kadangi šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

PHEBURANE geriamasis tirpalas neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

PHEBURANE geriamojo tirpalo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekyje, atitinkančiame 1 g natrio fenilbutirato, yra 124 mg (5,4 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 6,2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Didžiausioje šio vaisto paros dozėje yra 2,5 g natrio. Tai atitinka 125 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei ilgą laikotarpį Jums tektų kasdien vartoti 3 ar daugiau gramų, ypač jei Jums patariama kontroliuoti druskos (natrio) kiekį maiste.

PHEBURANE geriamojo tirpalo sudėtyje yra aspartamo

Šio vaisto kiekyje, atitinkančiame 1 gramą natrio fenilbutirato, yra 5,7 mg aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Juodųjų serbentų skonio užpilo sudėtyje yra propilenglikolio

Viename šio vaisto laše yra 26,55 mg propilenglikolio.

Jeigu Jūsų kūdikis yra jaunesnis kaip 4 savaitių, prieš skirdami jam šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, ypač jeigu kūdikiui skiriami kiti vaistai, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio.

3. Kaip vartoti PHEBURANE geriamąjį tirpalą

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

PHEBURANE geriamoji tirpalo paros dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą ir koreguojama pagal tai, kaip toleruojami baltymai ir vartojamas maistas. Jums teks reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima nustatyti tinkamą paros dozę. Gydytojas nurodys, kiek skysčio reikia išgerti.

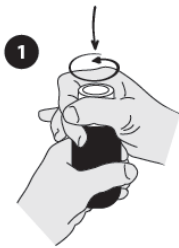
Vartojimo metodas

PHEBURANE geriamąjį tirpalą reikia vartoti su maistu.

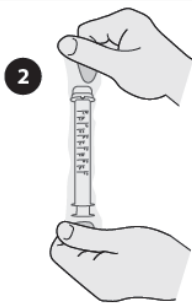
PHEBURANE geriamojo tirpalo dozei išmatuoti naudokite tik kartu su PHEBURANE geriamuoju tirpalu pateiktą dozavimo švirkštą. Dozei suleisti nenaudokite kitų prietaisų / šaukštų / švirkštų. Švirkšto talpa yra nuo 0,5 g iki 3 g su 0,25 padalomis. Dozavimo švirkšto padalos atitinka natrio fenilbutirato gramus. Norėdami vartoti PHEBURANE geriamąjį tirpalą, vadovaukitės toliau pateiktomis instrukcijomis:

Vartojimas per burną

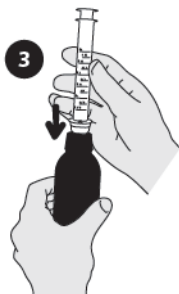
1. Atidarykite PHEBURANE geriamojo tirpalo buteliuką, spausdami dangtelį žemyn ir pasukdami į kairę.



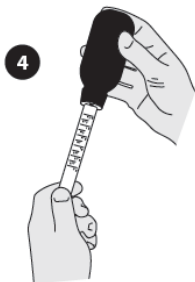
2. Iš paketėlio paimkite CE ženklų pažymėtą dozavimo švirkštą su pritvirtintu buteliuko adapteriu.



3. Įdėkite (įstumkite) adapterį į buteliuko kaklelį, kai švirkštas yra adapteryje.



4. Buteliuką apverskite.



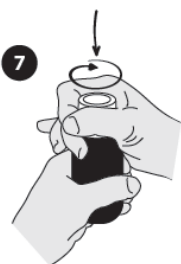
5. Naudodami dozavimo švirkštą, paimkite iš buteliuko reikiamą PHEBURANE geriamojo tirpalo kiekį (atitinkantį gydytojo paskirtą natrio fenilbutirato kiekį gramais).



6. Dozavimo švirkštą su PHEBURANE geriamuoju tirpalu išimkite iš adapterio ir dozavimo švirkšte esantį PHEBURANE geriamojo tirpalo kiekį supilkite į stiklinę, kurioje yra bent 20 ml vandens.



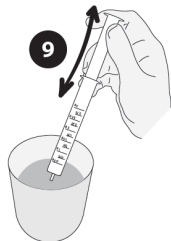
7. Uždarykite buteliuką su PHEBURANE geriamuoju tirpalu neišimdami buteliuko adapterio, įstatyto į buteliuko kaklelį.



8. Į vandens stiklinę įlašinkite **vieną lašą** pageidaujamo skonio užpilo (juodųjų serbentų arba citrinų ir mėtų); švelniai pasukiokite, tada išgerkite (jei vienas užpilo lašas skonio nesustiprina, galite naudoti 2 lašus).



9. Po kiekvieno vartojimo išplaukite švirkštą tik šaltu arba drungnu vandeniu.



PHEBURANE geriamasis tirpalas turi būti vartojamas laikantis specialios baltymų ribojimo dietos.

PHEBURANE geriamąjį tirpalą reikia vartoti kiekvieno valgymo ar maitinimo metu. Mažiems vaikams tai gali būti nuo 4 iki 6 kartų per dieną.

PHEBURANE geriamasis tirpalas taip pat gali būti vartojamas per nazogastrinius vamzdelius arba gastrostomas. PHEBURANE geriamasis tirpalas gali būti vartojamas su 2 mm (7-8 pranc.) ir didesnio skersmens vamzdeliais. Dozei išmatuoti naudokite pridėtą geriamojo tirpalo švirkštą ir vadovaukitės toliau pateiktomis instrukcijomis:

Pasiruošimas įvesti nazogastrinį vamzdelį arba gastrostomą

1. Laikykitės vartojimo per burną metodo 1–5 veiksmų;
2. Pheburane geriamasis tirpalas yra paruoštas vartoti ir jo nereikia skiesti;
3. Naudojant per nazogastrinį vamzdelį / gastrostomą **skonio užpilo nereikėtų naudoti**;
4. Švirkšto, pripildyto vaistinio preparato, galiuką įkiškite į nazogastrinio vamzdelio / gastrostomos galiuką;
5. Naudokite dozavimo švirkšto stūmoklį norėdami PHEBURANE geriamojo tirpalo dozę suleisti į nazogastrinį vamzdelį / gastrostomą;
6. Po kiekvieno vartojimo vamzdelį reikia vieną kartą praplauti pakankamu kiekiu drungno vandens ir po to leisti ištekėti. Suaugusiesiems reikia naudoti 20 ml drungno vandens. Vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg, ir naujagimiams naudokite 3 ml vandens.

Vartoti šį vaistą ir laikytis dietos turėsite visą savo gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę PHEBURANE geriamojo tirpalo dozę?

Pacientams, kurie išgėrė labai dideles natrio fenilbutirato dozes, pasireiškė:

- mieguistumas, nuovargis, lengvas galvos svaigimas, rečiau suglumimas;
- galvos skausmas;
- pasikeitęs skonio jutimas (skonio pojūčio sutrikimai);
- pablogėjusi klausa;
- sutrikusi orientacija;
- susilpnėjusi atmintis;
- jau esančių neurologinių būklių pablogėjimas.

Jei Jums pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami susisieki su savo gydytoju arba artimiausiu skubios pagalbos skyriumi dėl palaikomojo gydymo.

Pamiršus pavartoti PHEBURANE geriamojo tirpalo

Kitą dozę turite išgerti kuo greičiau kito valgio metu. Įsitikinkite, kad tarp dviejų dozių vartojimo praėjo bent 3 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pradėtumėte be perstojo vėmti, nedelsdamas (-a) kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
nereguliarios vaisingo amžiaus moterų menstruacijos ir menstruacinių periodų nutrūkimas. Jei esate seksualiai aktyvi ir Jūsų menstruacijos visiškai dingo, negalvokite, kad tai sukėlė PHEBURANE geriamasis tirpalas. Jei taip įvyksta, prašome pasitarti apie tai su savo gydytoju, nes menstruacijos gali išnykti dėl nėštumo (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“) arba menopauzės.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
pakitęs kraujo kūnelių (eritrocitų, leukocitų, trombocitų) kiekis, pakitęs bikarbonatų kiekis kraujyje, sumažėjęs apetitas, depresija, dirglumas, galvos skausmas, alpulys, skysčių susilaikymas (patinimas), pasikeitęs skonio jautumas (skonio pojūčio sutrikimai), pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, neįprastas odos kvapas, išbėrimas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs svoris, pakitusios laboratorinių tyrimų reikšmės.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)
eritrocitų trūkumas sutrikus kaulų čiulpų veiklai, kraujosruvos, sutrikęs širdies ritmas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, skrandžio uždegimas, skrandžio opa, kasos uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tai taikoma ir šiame lapelyje nenurodytam šalutiniam poveikiui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta [V priede](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PHEBURANE geriamąjį tirpalą

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, PHEBURANE geriamojo tirpalo vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarę PHEBURANE geriamojo tirpalo buteliuką, vaistą turite suvartoti per 4 savaites nuo atidarymo. Buteliuką reikia išmesti, net jei jis nėra tuščias.

Pirmą kartą atidarę buteliuką su skonio užpilu, turite jį suvartoti per 4 savaites nuo atidarymo. Buteliuką reikia išmesti, net jei jis nėra tuščias.

Šiam vaistui nereikia jokių specialių laikymo sąlygų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PHEBURANE geriamojo tirpalo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra natrio fenilbutiratas. Kiekviename skysčio ml yra 350 mg natrio fenilbutirato.
- Pagalbinės medžiagos: išgrynintas vanduo, aspartamas (E951), sukralozė (E955), glicerolis (E422), hidroksietilceliuliozė (E1525) (žr. 2 skyrių „PHEBURANE geriamojo tirpalo sudėtyje yra aspartamo“).

Skonio užpilai:

- Juodųjų serbentų skonio užpilas, sudarytas iš juodųjų serbentų ir mėtų prieskonio, kurio sudėtyje yra propilenglikolio (E1520).
- Citrinų ir mėtų skonio užpilas, kurio sudėtyje yra citrinų ir mėtų prieskonio.

PHEBURANE geriamojo tirpalo išvaizda ir kiekis pakuotėje

PHEBURANE geriamasis tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas skystis.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 100 ml geriamojo tirpalo ir kuris uždarytas plastikiniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu;
- vienas 0,5–3 g dozavimo švirkštas su 0,25 padalomis dozei matuoti natrio fenilbutirato gramais;
- buteliuko adapteris;
- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 3 ml citrinų ir mėtų skonio užpilo;
- vienas gintaro spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 3 ml juodųjų serbentų skonio užpilo.

Registruotojas ir gamintojas

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Lietuva

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel.: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Тел.: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel.: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Danmark

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tlf: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Eesti

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ísland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Sími: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Puh/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Sverige

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Latvija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.